

**"INFLUENCE DE L'AMIODARONE SUR LA
FONCTION THYROIDIENNE ET OBSERVATION
D'UN CAS DE IODE-BASEDOW"**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Dominique DINICHERT

de

MONTILIER et de MORAT (Fribourg)

Thèse No 3539

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

**"INFLUENCE DE L'AMIODARONE SUR LA
FONCTION THYROIDIENNE ET OBSERVATION
D'UN CAS DE IODE-BASEDOW"**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Dominique DINICHERT

de

MONTILIER et de MORAT (Fribourg)

Thèse No 3539

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Jenny, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 6 octobre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3539



RESUME

Ce travail a pour but d'étudier l'action d'un composé iodé, l'amiodarone, sur la fonction thyroïdienne.

- 9 sujets de sexe masculin reçoivent quotidiennement pendant 28 jours 400mg d'amiodarone, ce qui correspond à 150mg d'iode sous forme organique.
- les dosages suivants sont faits avant et au cours du traitement : la thyroxine sérique totale (T4), la triiodothyronine (T3) et la T3 libre. L'axe hypophyso-thyroïdien est évalué par le test au TRH.
- Les résultats montrent une diminution rapide de la T3 sérique totale et une élévation discrète de la T4 sérique totale.
- Lors du test au TRH pratiqué après 4 semaines de traitement à l'amiodarone, il apparaît une importante augmentation de la réponse de la TSH au TRH par rapport au test fait avant la prise du médicament. La sécrétion accrue de TSH sous amiodarone induit une forte élévation de la T3 sérique.
- L'hypothèse d'une action de l'amiodarone à 2 niveaux est proposée. La sécrétion des hormones thyroïdiennes serait bloquée par les iodures libérés au cours du métabolisme de l'amiodarone. Ce médicament agirait d'autre part sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes.
- Comme complication du traitement, un cas de iode-Basedow est décrit.

INTRODUCTION

Des doses pharmacologiques d'iode ou d'iodures peuvent avoir des effets secondaires sur la thyroïde. Le risque d'administrer ces substances à des patients porteurs d'une anomalie thyroïdienne, tel un goître ou un nodule autonome, est bien connu. Des hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies ont été observées en cours de traitement iodé. En 1821 déjà, Coindet à Genève décrivait une affection que l'on retrouvera dans la littérature depuis 1910 sous le nom de iode-Basedow et qui a retrouvé un regain d'intérêt pendant ces dernières années (1). De nombreux cas de myxoedème aux iodures ont d'autre part été rapportés (2).

Chez des sujets apparemment sains, les dosages radioimmunologiques ont permis d'étudier des modifications fines de la fonction thyroïdienne par les iodures (3,4). Il peut être important de connaître les effets des composés organiques iodés, qui sont employés beaucoup plus fréquemment que les iodures en clinique.

Pour cette étude, un médicament antiangoreux et antiarythmique, l'amiodarone (2-n-Butyl-3-(4'-diethylaminoethoxy-3',5'-diiodobenzoyl)-benzofurane), qui contient 75 mg d'iode pour 200 mg de substance active, a été choisi. Son action sur la fonction thyroïdienne est étudiée par le dosage sérique des hormones thyroïdiennes totales et libres ainsi que par la mesure de la réponse de l'hypophyse à une dose standard de thyrotropin releasing hormone (TRH). Les résultats obtenus avant et sous traitement quotidien de 400mg d'amiodarone sont comparés.

PROTOCOLE ET METHODE

Etude clinique

10 sujets masculins, âgés de 25 à 30 ans, sans affection thyroïdienne connue, sont choisis. Le but de l'étude et ses risques leur sont expliqués. Un sujet est écarté au début de l'étude car il ne montre aucune réponse de la TSH au TRH injecté.

Les 9 sujets restants reçoivent pendant 28 jours 2 cp d'amiodarone par jour (2x200mg), ce qui représente une dose moyenne utilisée en thérapeutique anti-angineuse. Les prises de sang pour la détermination des hormones thyroïdiennes sont faites 11 jours et 1 jour avant le traitement, puis 2, 4, 6, 14 et 28 jours après le début du traitement.

Le test au TRH par voie intra-veineuse avec 0,2mg de TRH est effectué 11 jours avant et au 28ème jour de traitement.

Pour cet examen les sujets sont couchés, les échantillons de sang sont prélevés aux temps -15, 0, 20, 30, 60 et 120 minutes.

La taille de la thyroïde est évaluée avant le traitement par la palpation et par un scanning au technecium-99.

Un contrôle ophtalmologique à la lampe à fente est effectué avant, puis, à la fin du traitement, pour déceler l'apparition d'éventuels dépôts cornéens.

Techniques de laboratoire

Tous les échantillons sont congelés à -20°C et traités ensemble en fin d'étude. Les dosages radio-immunologiques de la thyroxine sérique (T4) et de la triiodothyronine (T3) sont effectués d'après Mitsuma et coll. (5) selon une technique légèrement modifiée (6,7). La TSH est aussi dosée par méthode radio-immunologique (8).

La concentration de la T3 sérique libre est déterminée par dialyse d'équilibration. (9).

Les limites des valeurs normales (± 2 DS) sont pour la T3 sérique 140 à 210 ng T3/100ml, pour la T4 sérique 5 à 12 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ et pour la TSH sérique 0,5 à 6 $\mu\text{U}/\text{ml}$.

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés comme la moyenne $\pm$ SEM.

Les groupes sont comparés en utilisant le test de t de Student.

Comme limite d'une différence significative, un P de 0,05 ou moins est choisi.

RESULTATS

Aucun sujet n'a manifesté d'effets subjectifs secondaires au traitement. L'examen clinique n'a pas montré de modification du volume de la thyroïde. Nous avons trouvé chez un sujet à l'examen ophtalmologique de fin de traitement un petit dépôt cornéen unilatéral. Cette complication bien connue, fréquente pendant le traitement à l'amiodarone, peut s'observer de façon précoce (10). Ce dépôt avait disparu 4 semaines plus tard.

Plusieurs mois après la fin de l'étude, un des sujets a manifesté des signes d'hyperthyroïdie. La discussion de ce cas est reprise plus loin.

Concentrations sériques de T3 et T4. (fig. 1).

L'amiodarone a un effet opposé sur les concentrations sériques de T3 et T4. La concentration moyenne $\pm$ SEM de la T3 sérique augmente légèrement, mais de façon significative, pendant la période de contrôle (jour -11 : $186 \pm 5,5$; jour -1 : $204 \pm 7,5$ ng T3/100ml; $P < 0,05$). Cette élévation de la T3 sérique au jour -1 reste inexpliquée. Toutefois on pourrait attribuer la différence au fait que les sujets n'étaient pas couchés lors de la première prise de sang. Afin de réduire, lors des calculs statistiques, l'importance de ces hautes valeurs de T3 du jour -1, tous les échantillons d'avant le traitement (jour-11 et jour-1) sont considérés comme faisant partie d'un même groupe (moyenne $\pm$ SEM : 195 ± 5 ng T3/100ml).

Deux jours de traitement déjà causent une baisse significative de la concentration de T3 sérique qui continue ensuite à diminuer pour atteindre après 28 jours de traitement $158 \pm 3,5$ ng T3/100ml ($P < 0,01$), ce qui constitue une baisse de $39 \pm 6,2$ ng/100ml.

Il faut relever cependant que ces variations s'effectuent dans les limites physiologiques de la concentration sérique de T3.

En opposition à la chute de T3 sérique, la concentration de T4 sérique augmente légèrement, passant de $9,5 \pm 0,37$ à $10,9 \pm 0,37$ μ g/100ml ($P < 0,05$) au 28ème jour, ce qui donne une différence significative de $1,4 \pm 0,4$ μ g/100ml.

Fraction libre de T3. (fig. 2).

Elle accuse une légère diminution, non significative, sous amiodarone. La concentration moyenne avant traitement est $0,24 \pm 0,011$ ng/100ml, au 2ème jour de traitement $0,235 \pm 0,016$ et au 28ème jour $0,213 \pm 0,0095$ ng/100ml ($P > 0,05$).

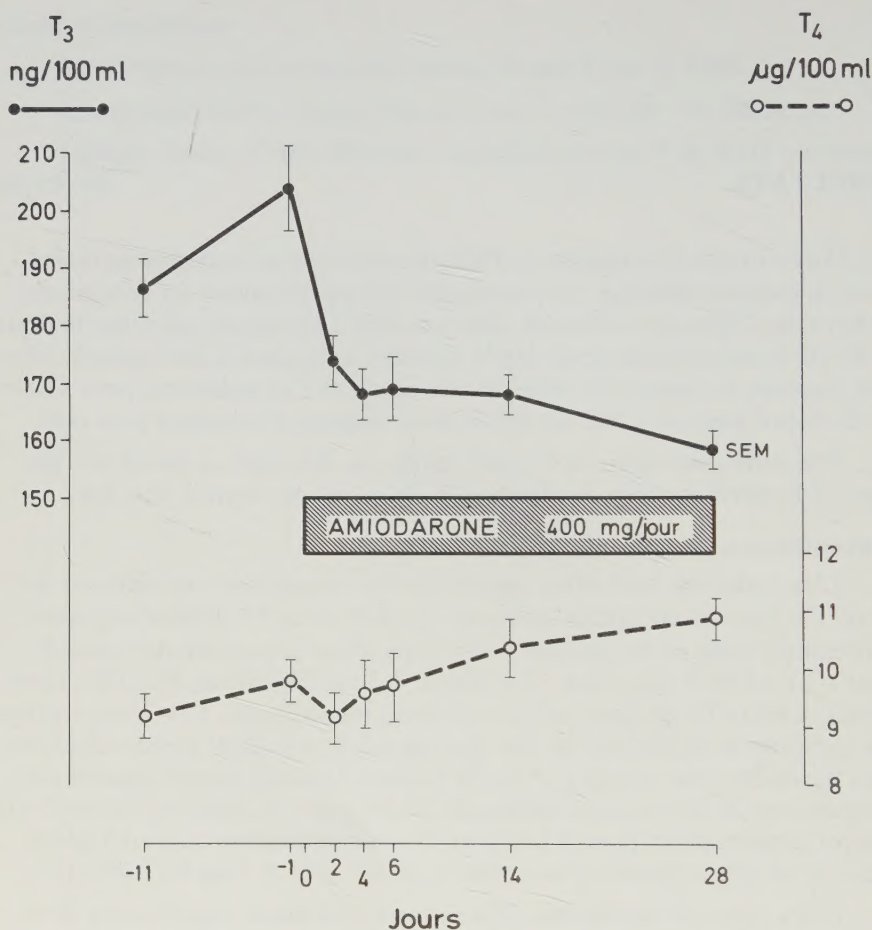


Figure 1 : Effet de l'administration de 400mg d'amiodarone par jour sur la concentration sérique des hormones thyroïdiennes.

Concentrations sériques de TSH. (fig. 3).

Les concentrations sériques basales de TSH augmentent de façon significative avec un maximum au 6ème jour, pour redescendre vers la fin du traitement.

Réponse de la TSH sérique au TRH. (fig. 4).

A part le taux de base qui n'est pas différent de celui de la période de contrôle, toutes les variations de la TSH aux injections de TRH sont nettement plus élevées sous amiodarone.

T_3 libre
ng / 100 ml

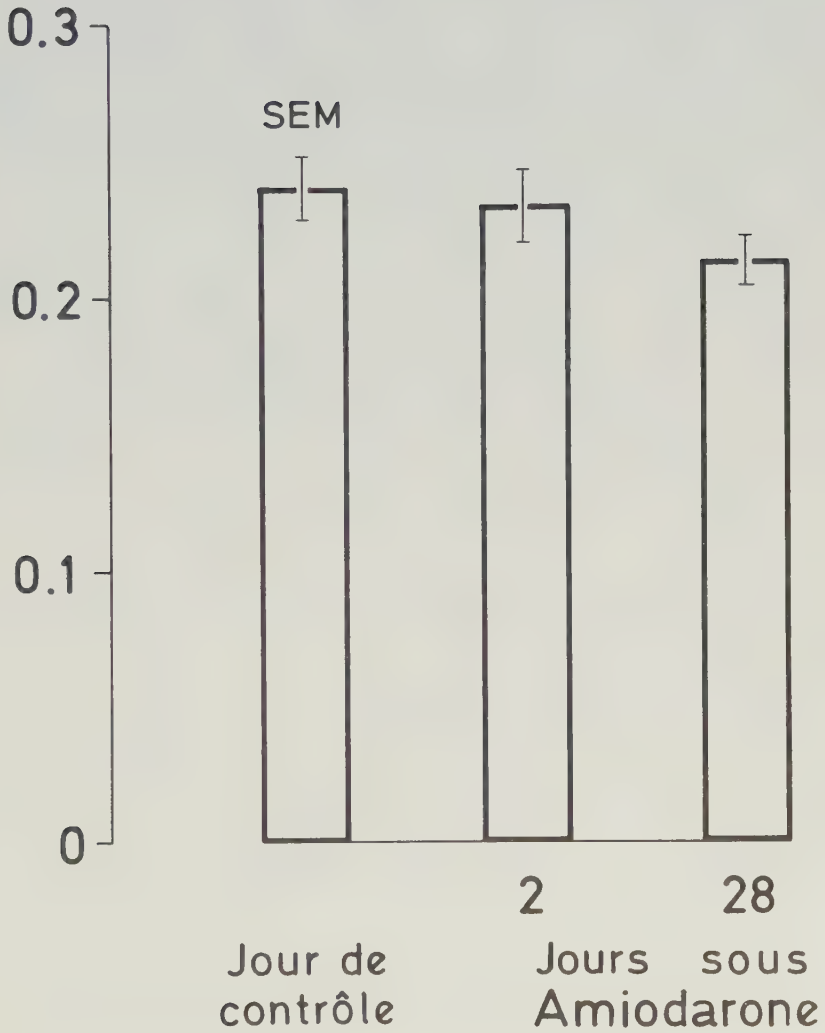


Figure 2 : Modification de la fraction libre de T_3 sous amiodarone.

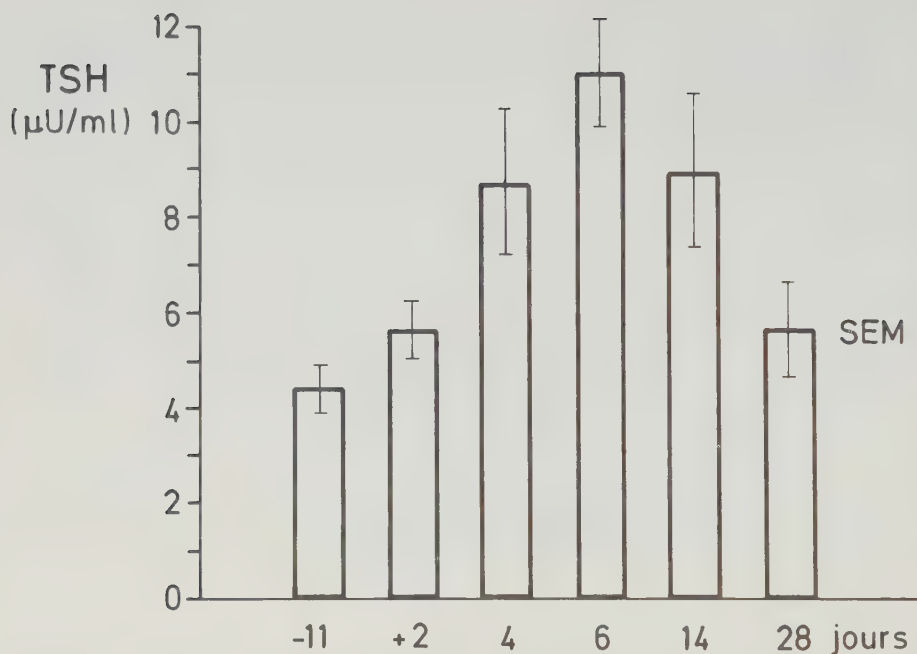


Figure 3 : Effet de l'administration quotidienne de 400 mg d'amiodarone sur la concentration sérique basale de TSH.

La différence entre la concentration moyenne de base et le pic de concentration maximale de TSH (Δ max TSH) est $32 \pm 4,5 \mu\text{U/ml}$ comparé à $20 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ pendant la période de contrôle ($P < 0,05$).

Réponse de la T3 sérique au TRH. (fig. 5).

La sécrétion plus abondante de TSH par le TRH sous amiodarone entraîne aussi une plus grande élévation de la T3 sérique lors du test.

Pendant la période de contrôle, la concentration sérique moyenne de T3 augmente, 2 heures après injection de TRH, de $186 \pm 5,7$ à $233 \pm 11,1$ ng/100ml, alors que ces valeurs sont après 4 semaines de traitement respectivement de $159 \pm 3,7$ et $241 \pm 13,8$ ng/100ml.

L'augmentation moyenne absolue en T3 (Δ max T3) est $47 \pm 7,4$ avant, comparée à 83 ± 13 ng/100ml sous traitement ($P < 0,05$).

$\mu\text{U TSH/ml}$

Test au TRH

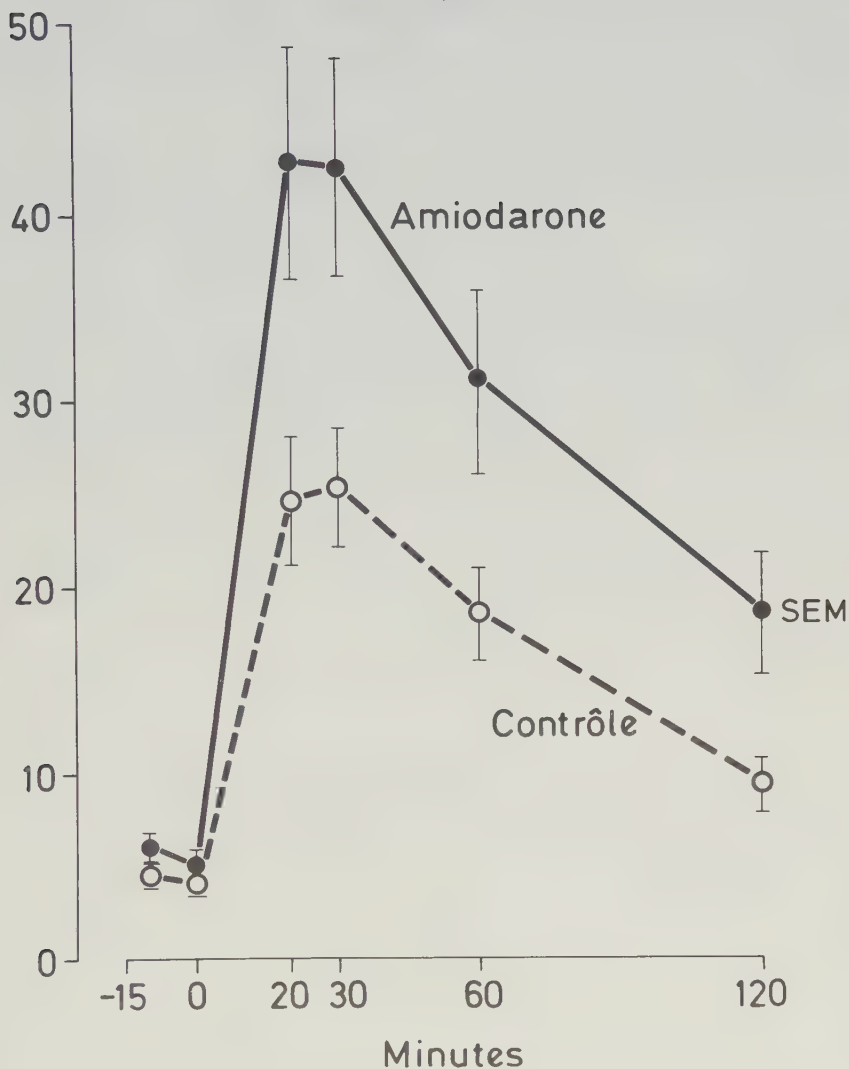


Figure 4 : Concentrations sériques de TSH après 0,2 mg TRH iv. avant (ligne interrompue) et après 28 jours de traitement à l'amiodarone (ligne continue).

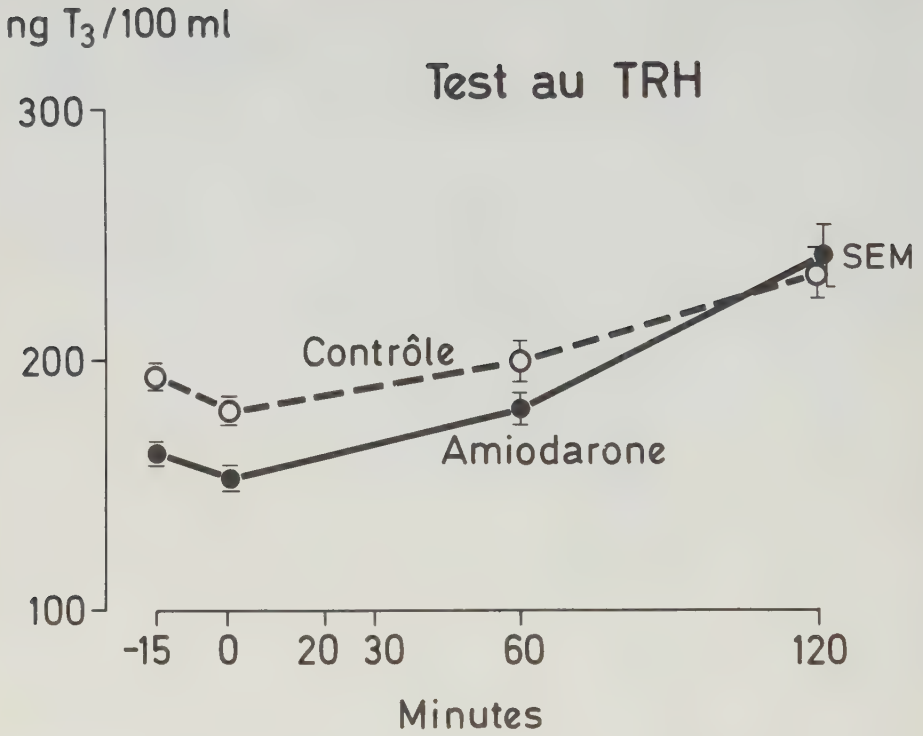


Figure 5 : Réponse de la T₃ sérique au TRH iv. avant amiodarone (ligne interrompue) et après 28 jours d'amiodarone (ligne continue).

DISCUSSION

Il a été prouvé que les iodures inhibent la sécrétion de thyroxine chez les sujets atteints de thyroïdotoxicose. Chez le sujet sain par contre, une action sur le métabolisme thyroïdien a été plus difficile à mettre en évidence, car les modifications sont plus discrètes.

Les expériences de Vagenakis et coll. (3,4) montrent cependant que les iodures provoquent des modifications nettes de l'axe hypophyso-thyroïdien : les iodures à fortes doses (72 et 360 mg de iodure de K par jour) seraient responsables d'un blocage de la sécrétion de T4 et probablement de T3. Les taux sériques légèrement abaissés qui en résultent provoqueraient une petite élévation de la sécrétion de TSH compensant ainsi l'inhibition par les iodures de la sécrétion thyroïdienne.

L'étape suivante a été de démontrer que cette petite diminution de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes, lors de l'administration d'iodures, est associée à une discrète élévation de la TSH de base, mais surtout à une réponse exagérée de la TSH lors de la stimulation au TRH.

Il n'était pas certain que des composés organiques iodés pouvaient avoir les mêmes effets.

Un médicament riche en iode, l'amiodarone, a été choisi et administré pendant 28 jours.

Rappelons ici que l'action de l'iode sur la thyroïde dépend de la dose et de la durée d'administration. Il faut distinguer d'autre part 2 effets différents de l'iode, sur la synthèse et sur la sécrétion hormonale (11).

Sur la synthèse tout d'abord : à faible dose, et au début de l'administration du moins, la captation de l'iode par la thyroïde n'est pas modifiée, pas plus que l'organification intrathyroïdienne; il y a donc augmentation passagère de la synthèse. Si la quantité d'iode est plus importante, l'organification passe par une phase de blocage partiel dont le mécanisme n'est pas élucidé : c'est l'effet Wolff-Chaikoff (qui peut être considéré comme un mécanisme protecteur, évitant une production excessive d'hormones thyroïdiennes).

En maintenant l'apport d'iode, il se produit après 10 à 15 jours un phénomène d'échappement et la synthèse des hormones thyroïdiennes reprend, sauf dans les rares cas de myxoedème à l'iode.

Une sensibilité anormale à l'iode se voit dans les affections thyroïdiennes, telles la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, des défauts enzymatiques, où de faibles quantités d'iode permettant de bloquer la synthèse hormonale.

Le deuxième effet de l'iode, sur la sécrétion, est plus rapide. On assiste à une inhibition de la sécrétion, chez le sujet sain (3,4) comme chez le malade atteint de thyrotoxicose, où l'iode a une indication thérapeutique.

Le mécanisme par lequel l'iode inhibe la sécrétion de T4 et T3 est inconnu.

L'amiodarone, substance choisie pour ce travail, contient 75 mg d'iode pour 200 mg de produit actif; 400 mg sont administrés quotidiennement pendant 28 jours, alors que la dose journalière usuelle est de 200 à 400 mg.

L'élimination du médicament est lente : la $1/2$ vie est de 4 à 6 semaines (12,13). La contamination iodée de l'organisme dure 6 à 12 mois, attestée par l'élimination urinaire des iodures et par l'abaissement de la captation de l' ^{131}I . De grandes quantités d'iode s'accumulent ainsi, probablement de l'ordre de 2 grammes.

Approximativement 10% de la dose quotidienne d'amiodarone est désiodée, ce qui permet d'évaluer à 15 mg la quantité d'iodures ainsi produite chaque jour. Cette quantité, correspondant à 2 gouttes de Lugol, est importante.

Dans les résultats obtenus, le premier fait remarquable est la diminution rapide de la T3 sérique dès le début du traitement; le deuxième est la réponse augmentée de la TSH à l'injection de TRH après 28 jours de traitement à l'amiodarone.

Quatre mécanismes différents peuvent expliquer la diminution précoce de la T3 sérique : une diminution de la sécrétion de T3, un catabolisme augmenté de cette hormone, une diminution de la conversion de T4 en T3 et finalement une action de l'amiodarone sur la liaison de la T3 à la TBG.

L'iode libéré par l'amiodarone a un effet de blocage sur la sécrétion thyroïdienne, qui permet d'expliquer la baisse rapide de T3 sérique.

La diminution de la T3 sérique serait-elle également due à un catabolisme accéléré de cette hormone ? Des travaux montrent que ce n'est pas le cas (14,15). La captation thyroïdienne de patients euthyroïdiens et hyperthyroïdiens est tout d'abord bloquée par le méthimazole. De la thyroxine marquée est ensuite injectée. La courbe de disparition de cette hormone dans le sérum est identique, que les patients reçoivent de l'iode ou non. La possibilité d'une action de l'iode sur le métabolisme périphérique est ainsi écartée.

Des études en cours montrent que l'amiodarone influence aussi fortement la monodésiodation de la T4 en T3 en la réduisant (Burger A, communication personnelle); l'effet de ce composé ne se limite donc pas seulement à celui des iodures.

La baisse de la T3 sérique s'explique ainsi par une sécrétion thyroïdienne réduite et par une diminution de la conversion de T4 en T3.

L'augmentation, peu marquée, de la T4 sérique refléterait alors une conversion ralentie de cette hormone, compensant la sécrétion thyroïdienne abaissée.

La dernière hypothèse peut être exclue. En effet le déplacement de la T3 de la TBG par l'amiodarone provoquerait une élévation de la fraction libre de T3, ce qui n'est le cas (voir fig. 2).

Deuxième constatation intéressante, la réponse de la TSH à l'injection de TRH est augmentée après 28 jours de traitement à l'amiodarone.

Une telle réponse s'observe dans l'hypothyroïdie fruste où la diminution du taux sérique des hormones thyroïdiennes permet à l'antéhypophyse de répondre de façon plus prononcée au stimulus de TRH, puisque le mécanisme de rétro-inhibition est moins actif; mais on s'attendrait alors à une inhibition partielle de la sécrétion en hormones thyroïdiennes pendant cette épreuve. Ce n'est pas le cas ici, du moins pas au moment où le test au TRH est effectué. Bien au contraire, l'augmentation de la sécrétion de TSH se montre très efficace à stimuler la thyroïde qui répond par une sécrétion plus intense de T3 sous amiodarone que lors du contrôle.

Il ne s'agit donc pas d'une insuffisance de sécrétion thyroïdienne, même fruste. Il est vraisemblable que ces altérations des taux sériques de T3 et T4 modifient la sensibilité du servo-mécanisme hypothalamo-hypophysaire, mais qu'en définitive le sujet reste euthyroïdien, ce que confirme l'image clinique.

Complication du traitement : un cas de iode-basedow

Cinq mois après la fin du traitement à l'amiodarone, un des sujets âgé de 26 ans manifeste des signes d'hyperthyroïdie : nervosité, diminution de la tolérance à l'effort, insomnie, tachycardie constante à 120 par minute, diarrhées et perte de 7 kg en 4 semaines. L'importance de la symptomatologie diminue au cours des 5 semaines suivantes.

Dans cette deuxième période, le sujet est vu par deux médecins simultanément. Une hyperthyroïdie encore manifeste est diagnostiquée. Les dosages hormonaux, un test au TRH qui ne montre aucune réponse de la TSH, une captation nulle de l' ^{131}I et une élimination urinaire des iodures fortement augmentée confirment le diagnostic. La maladie s'éteint spontanément en dix semaines environ sans qu'un traitement soit nécessaire.

Les dosages hormonaux de ce patient sont résumés au tableau suivant.

TABLEAU

Un cas de iode-Basedow

	T4	T3	max. TSH après TRH
	µg/100 ml	ng/100 ml	µU/ml
Avant traitement à l'amiodarone			
22.2.74	10,1	205	
4.3.74	10,4	214	36,8
Après 28 jours de traitement			
2.4.74	9,2	152	40,4
6 mois plus tard			
8.10.74	15,2	430	
22.10.74	15,9	331	<1
19.11.74	8,7	214	

Iodures urinaires le 8.10.74 : 480 µg/24 h.

Captation de l'I¹³¹ (24 heures) le 17.10.74 : moins de 1%

Les anticorps antithyroidiens sont négatifs.

Rétrospectivement, rien ne permettait de craindre la survenue d'une telle complication : la thyroïde paraissait normale à l'examen clinique et au scanning au technecium-99. Toutefois il faut s'étonner de trouver chez ce sujet deux particularités biochimiques : la réponse de la TSH et de la T3 sérique est de loin la plus marquée du groupe lors du test au TRH après traitement et même avant. Ce fait ne peut pas s'expliquer par une hypothyroïdie préexistante puisque la T3 sérique totale et libre ainsi que la T4 sont normales (T3 : 205 ng T3/100 ml, T3 libre : 0,23 ng/100 ml, T4 : 10,1 ug/100 ml). Une autre particularité est la baisse de la T4 sérique de 1 ug/100 ml après 28 jours de traitement, alors qu'il y a une augmentation chez tous les autres sujets.

Sur la base des résultats obtenus chez ce patient, on ne peut exclure une affection thyroïdienne antérieure à l'administration d'iode. Mais aucun des examens biologiques ne permet d'en préciser la nature. Il ne s'agit pas de l'iode-Basedow décrit classiquement chez des sujets porteurs d'un nodule chaud ou d'un goître multinodulaire (16, 17, 18, 19). Ce cas rejoint la description récente d'iode-Basedow survenant chez des sujets sans pathologie thyroïdienne décelable (20).

Il n'y a pas moyen de prévoir une telle complication, mais une surveillance clinique la révélera à temps. L'affection peut être confirmée biologiquement par les dosages de T4, T3 sériques et T3 resin uptake alors qu'une captation à l'I¹³¹ est sans utilité (captation nulle par la thyroïde saturée en iode).

Quelles sont les conclusions pratiques à tirer de cette étude ? L'amiodarone, et probablement l'iode sous n'importe quelle forme pharmacologique, mais particulièrement celles qui sont éliminées lentement, produisent des altérations de la fonction thyroïdienne. Elles sont la plupart du temps minimales, les valeurs de T3 et T4 sériques restant dans les limites normales. Seules des épreuves fines, tels les dosages répétés de T3 et T4 et le test au TRH permettent de les déceler.

Il arrive toutefois que des complications évidentes cliniquement se présentent : soit une hypothyroïdie (myxoedème par l'iode (2)), qui n'est pas discutée ici, soit une hyperthyroïdie (iode-Basedow). Deux points sont à relever dans l'iode-Basedow. Tout d'abord, la thyroïde peut être normale à tous égards avant la prise d'iode. Ensuite, l'hyperthyroïdie peut se développer tardivement après l'interruption du traitement ou après l'examen au produit de contraste.

L'action antiangoreuse de l'amiodarone est-elle liée aux modifications de la fonction thyroïdienne qui viennent d'être décrites ? On peut supposer que le changement relatif des hormones thyroïdiennes, une augmentation de la T4 et une baisse de la T3 sériques, est important. Dans les conditions physiologiques en effet, 80% de l'activité biologique des hormones

thyroïdiennes est liée à la T3 (21). De plus, l'action de ces hormones se fait probablement par l'intermédiaire de récepteurs qui sont, au niveau du coeur et de l'hypophyse, surtout des récepteurs à la T3 (22), ce qui rendrait ces organes particulièrement sensibles à une modification de la production de T3. Cet effet pourrait être bénéfique dans l'angor qui, on le sait, s'améliore dans l'hypothyroïdie (23). Il est bien évident que ce ne sont là que des suppositions mais qui pourraient offrir une approche thérapeutique intéressante.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) MACH R.-S., : l'iode-Basedow, problème toujours d'actualité. Schweiz. med. Wschr. 1973, 103 : 1481.
- 2) WOLFF J., : iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodides. Amer. J. Med. 1969, 47 : 101.
- 3) VAGENAKIS A. G., RAPPAPORT B., BRAVERMAN L.E., BURGER A. and INGBAR S.H. Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. J. clin. Invest. 1973, 52 : 528.
- 4) VAGENAKIS A.G., RAPPAPORT B., AZIZI F., PORTNAY G.I., BRAVERMAN L.E. and INGBAR S.H. : Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations. J. Clin. Invest. 1974, 54 : 913.
- 5) MITSUMA T., COLUCCI J., SHENKMAN L. and HOLLANDER C.S. Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum. Biochim. Biophys. Res. Commun. 1972, 46 : 2107.
- 6) BURGER A. : dans Curtius H. Ch. et Roth M., éditeurs. Clinical Biochemistry Berlin, 1974, 881.
- 7) BURGER A., SAKOLOFF C., STAHELI V., VALLOTTON M.B. et INGBAR S.H. : Radioimmunoassay of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine with and without a prior extraction step. Acta endocr. 1975, 80 : 58.
- 8) LEMARCHAND-BERAUD T., GRIESSEN M., et SCAZZIGA B.R. Clinical significance of LATS and TSH in the blood. Ann. Clin. Res. 1972, 4 : 121.
- 9) STERLING K., BELLABARBA D., NEWMAN E.S. and BRENNER M.A. : Determination of triiodothyronine concentration in human serum. J. Clin. Invest. 1969, 48 : 1150.
- 10) BABEL J., STANGOS N., et FERRERO C. Thésaurismose cornéenne due à la Cordarone. Thérapie, 1970, XXV : 331.
- 11) VAGENAKIS A.G. and BRAVERMAN L.E. : Adverse effects of iodides on thyroid function. Med. Clin. of North America, 1975, 59 : 1075.
- 12) BROEKHUYSEN J., DELTOUR G. et BEKAERT J. : Recherches dans la série des benzofuranes. Etude comparée du transit et du méta-

- bolisme de l'amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme. Arch. Int. Pharmacodyn. 1969, 177 : 340.
- 13) MASSIN J.P., THOMOPOULOS P., KARAM J. et SAVOIE J.C. : Le risque thyroïdien d'un nouveau coronarodilatateur iodé : l'amiodarone (Cordarone). Ann. Endocr. (Paris) 1971, 32 : 348.
 - 14) WARTOFSKY L., RANSIL B.J. and INGBAR S.H. : Inhibition by iodide of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. J. Clin. Invest. 1970, 49 : 78.
 - 15) DE GROOT L.J. : Action of potassium iodide on thyroxine metabolism. J. Clin. Endocr. and Metab. 1966, 26 : 778.
 - 16) ERMANS A.M. and CAMUS M. : Modifications of thyroid function induced by chronic administration of iodide in the presence of "autonomous" thyroid tissue. Acta Endocr. (Kbh) 1972, 70 : 463.
 - 17) VAGENAKIS A.G., WANG C.A., BURGER A., MALOOF, BRAVERMAN L.E. and INGBAR S.H. : Iodine induced thyrotoxicosis in Boston. New Engl. J. Med. 1972, 287 : 523.
 - 18) BLUM M., WEINBERG U., SHENKMAN L. and HOLLANDER Ch. S. : Hyperthyroidism after iodinated contrast medium. New Engl. J. Med. 1974, 291 : 24.
 - 19) CONOLLY R.J., VIDOR G.I. and STEWART J.C. : Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodination of bread : Lancet, 1970 : 500.
 - 20) JONCKHEER M.H., BLOCKX P., KAIVERS R. and WYFFELS G. : Hyperthyroidism as a possible complication of the treatment of ischemic heart disease with amiodarone. Acta cardiol. 1973, 28 : 190.
 - 21) BROWN J., CHOPRA I.J., CORNELL J.S., HERSHMAN J.M., SOLOMON D.H., ULLER R.P. and VAN HERLE A.J. : Thyroid physiology in health and disease. Ann. Int. Med. 1974, 81 : 68.
 - 22) OPPENHEIMER J.H., SCHWARTZ H.L., DILLMAN W. and SURKS M.I. : Biochem. Biophys. Res. Comm. 1973, 55 : 544.
 - 23) BLUMGART H.L., FREEDBERG A.S. and KURLAND G.S. : Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patients with radioactive iodine. JAMA, 1955, 157 : 1.

